Soumis à la loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes

Sufentanil Labatec® / Sufentanil Forte Labatec®

Composition

Principe actif: Sufentanilum.

Excipients: Acidum citricum monohydricum, Acidum citricum anhydricum, Natrii chloridum, Aqua ad iniectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Sufentanil Labatec solution injectable: 5 µg de sufentanil pro ml.

Sufentanil Forte Labatec solution injectable: 50 µg de sufentanil pro ml.

Sufentanil Labatec est une solution aqueuse isotonique et stérile, ne contenant pas d'agent conservateur.

Indications/Possibilités d'emploi

En administration péridurale :

Analgésie postopératoire (chirurgie générale, thoracique, orthopédique, césarienne);

Comme analgésique d'appoint, en association avec la bupivacaïne péridurale pendant les contractions utérines et les accouchements normaux.

En administration intraveineuse :

Comme analgésique de base pendant la phase d'induction et d'entretien d'une anesthésie générale combinée (en chirurgie générale, gynécologique, orthopédique);

Comme seul agent anesthésique dans l'induction et l'entretien de la narcose lors d'interventions importantes (chirurgie cardiovasculaire, neurochirurgie).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier. Elle dépend de plusieurs facteurs: de l'âge, du poids et de l'état général du patient, de l'administration éventuelle d'autres médicaments, ainsi que de l'affection en cause et du type d'opération et d'anesthésie.

En cas d'utilisation de doses supplémentaires, les effets de la dose initiale doivent être pris en compte.

Administration péridurale

Avant d'injecter Sufentanil Labatec dans l'espace péridural, s'assurer que l'aiguille ou le cathéter a été correctement introduit.

Analgésie postopératoire: En règle générale, une dose initiale de 30–50 µg produit une analgésie adéquate de 4 à 6 heures. Des boli supplémentaires de 25 µg peuvent être administrés s'il apparaît des signes de déclin de l'analgésie.

La durée d'utilisation en période postopératoire doit être strictement limitée à 24 heures.

Comme analgésique d'appoint pendant les contractions utérines et l'accouchement: L'adjonction de 10 µg de Sufentanil Labatec à la bupivacaïne péridurale (0,125–0,25%) fournit une analgésie plus durable et de meilleure qualité. Si nécessaire, cette association peut être répétée à deux reprises. Ne pas dépasser un total de 3 × 10 µg de sufentanil par accouchement.

Administration intraveineuse

Afin d'éviter une bradycardie, il est recommandé d'administrer en i.v. un anticholinergique à dose faible juste avant l'induction.

Utilisation comme analgésique d'appoint: Une dose initiale de 0,5–5 µg/kg provoque une analgésie profonde chez les patients devant subir une intervention de chirurgie générale. Les réactions sympathiques et hormonales au stress opératoire sont ainsi suffisamment atténuées pour garantir une bonne stabilité cardiovasculaire. La durée de l'effet est fonction de la dose. En règle générale, une dose de 0,5 µg/kg agit pendant 50 min environ. Des doses de 10–25 µg peuvent être réadministrées en fonction des besoins de chaque patient et de la fin présumée de l'opération.

Utilisation comme seul agent anesthésique général: Aux doses > 5 µg/kg, Sufentanil Labatec induit la narcose et une analgésie durable de degré dose-dépendant, sans qu'il soit nécessaire de recourir à d'autres anesthésiques. Les réactions sympathiques et hormonales aux stimuli chirurgicaux sont en outre diminuées. Des réinjections de 25–50 µg suffisent généralement à maintenir la stabilité cardiovasculaire pendant la narcose.

Posologies spéciales

Réduire les doses chez les patients âgés ou affaiblis. Bien que l'on n'ait pas observé d'allongement de la demi-vie plasmatique du sufentanil chez les patients âgés, les modifications des paramètres cardiovasculaires qu'il peut induire sont plus fréquentes chez eux.

Emploi chez l'enfant

Chez les enfants de 2 à 12 ans devant subir une intervention chirurgicale importante, une dose totale de 10–20 µg/kg associée à 100% d'oxygène a été utilisée pour induire et maintenir la narcose. Chez les enfants de moins de 2 ans, l'efficacité et la tolérance du sufentanil en i.v. n'ont été étudiées que sur un petit nombre de cas.

En péridurale, ces paramètres du sufentanil ne sont documentés que dans un petit nombre de cas pédiatriques.

Contre-indications

Hypersensibilité connue au sufentanil ou à d'autres opioïdes.

Sufentanil Labatec comme d'autres opioïdes administrés par voie péridurale, ne devrait pas être utilisé dans les cas suivants: hémorragie importante ou état de choc, septicémie, infection au site d'injection, trouble de l'hémostase comme thrombocytopénie et coagulopathie, traitement anticoagulant, circonstances médicales ou traitement simultané constituant une contre-indication à l'administration péridurale.

Ne pas administrer Sufentanil Labatec en intraveineuse pendant l'accouchement ou, en cas de césarienne, avant le clampage du cordon ombilical, en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. En revanche, l'administration péridurale de doses n'excédant pas 30 µg pendant les contractions n'a aucune incidence sur l'état de la mère ni sur celui du nouveau-né (voir «Mises en garde et précautions» et «Grossesse/Allaitement»).

Mises en garde et précautions

La survenue d'une dépression respiratoire est dose-dépendante et dépend aussi de la durée d'administration. Elle peut être traitée par tout antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone, par exemple. Il peut être nécessaire de recourir à des administrations répétées de l'antagoniste, car sa durée d'action peut être inférieure à la durée de la dépression respiratoire.

Comme tous les opioïdes puissants, Sufentanil Labatec provoque en i.v. une analgésie profonde, qui s'accompagne d'une dépression respiratoire. Celle-ci peut se poursuivre jusqu'à la phase post-opératoire initiale ou bien resurgir aussi pendant cette phase (voir «Pharmacocinétique/Distribution»). Avant de décharger de la salle de réveil un patient ayant reçu du Sufentanil Labatec en perfusion ou à haute dose, il est indispensable de s'assurer qu'il respire spontanément et de façon suffisante et régulière. La survenue d'une hyperventilation durant l'anesthésie peut modifier la réaction du patient au CO_2 et avoir de ce fait un retentissement sur la respiration postopératoire. Il est donc indispensable de tenir prêts l'appareillage de réanimation, de ventilation en particulier, ainsi qu'un antidote.

Sufentanil Labatec administré en i.v. peut provoquer une rigidité musculaire, principalement dans la région thoracique. Cet effet peut généralement être évité par les mesures suivantes: administration en injection lente (suffisamment lente à faibles doses), une benzodiazépine en prémédication et l'administration de myorelaxants.

Des mouvements myocloniques non épileptiques peuvent survenir. Une bradycardie (ou parfois une asystolie) peut survenir lorsque le patient n'a pas reçu suffisamment d'anticholinergique ou lorsque Sufentanil Labatec est associé à un myorelaxant non vagolytique. L'atropine peut traiter la bradycardie.

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, surtout en cas d'hypovolémie. Des mesures appropriées doivent être prises pour stabiliser la pression artérielle.

Eviter l'injection en bolus rapide chez les patients à l'élasticité des vaisseaux cérébraux réduite. Chez ces patients, une diminution transitoire de la pression artérielle entraîne généralement une brève réduction de la pression de perfusion cérébrale.

En cas de dépendance ou de traitement aux narcotiques (patients déjà sous traitement narcotique, toxicomanie), une posologie accrue peut être nécessaire.

Il est conseillé de réduire la posologie des patients âgés ou sensibles.

Chez les patients suivants, la dose doit être augmentée avec prudence: hyperthyroïdie non contrôlée, pneumopathie, réserve respiratoire réduite, alcoolisme, insuffisance hépatique et rénale. Ces patients nécessitent aussi une plus longue surveillance.

L'administration intraveineuse pendant les contractions ou avant de couper le cordon ombilical lors d'une césarienne n'est pas conseillée, parce qu'il peut survenir une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au contraire l'application épidurale du sufentanil jusqu'à une dose de 30 µg pendant les contractions n'influence ni l'état de la mère ni celui du nouveau-né.

En administration péridurale, la prudence est de rigueur lorsqu'il existe déjà une dépression respiratoire ou une gêne respiratoire fonctionnelle, ainsi qu'en présence d'une foetopathie. En raison de la survenue précoce de la dépression respiratoire, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance attentive après chaque dose pendant au moins 1 heure.

Interactions

Les médicaments agissant sur le système nerveux central (barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques, gaz halogénés et autres dépresseurs non spécifiques du SNC, comme l'alcool) peuvent renforcer la dépression respiratoire induite par les anesthésiques. Réduire la posologie de Sufentanil Labatec chez les patients ayant reçu ces substances. De même, il est recommandé de réduire la posologie des autres dépresseurs centraux en cas de prise de- Sufentanil Labatec.

Les patients traités par IMAO (dont la sélégiline), devraient cesser ce traitement deux semaines avant l'intervention chirurgicale.

Le sufentanil est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Cependant, *in vivo*, l'érythromycine (qui inhibe également le P450 3A4) n'inhibe pas le métabolisme d'une dose i.v. unique de sufentanil. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques à ce sujet, des données *in vitro* suggèrent que l'érythromycine, ainsi que d'autres inhibiteurs puissants de cet isoenzyme (tel le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme du sufentanil. Cette inhibition peut accroître le risque de décalage ou de prolongation de la dépression respiratoire. Une surveillance toute particulière des patients est nécessaire en cas d'emploi simultané de Sufentanil Labatec et d'inhibiteurs du CYP 3A4, comme par exemple les macrolides, les antimycotiques imidazolés ou les inhibiteurs des protéases. En particulier, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie de Sufentanil Labatec.

Grossesse/Allaitement

Le sufentanil n'a pas eu d'effets tératogènes lors des études de reproduction effectuées chez l'animal (voir «Données précliniques»). Il n'existe cependant pas d'études contrôlées sur des femmes enceintes, c'est pourquoi Sufentanil Labatec ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Le sufentanil passe vite dans le placenta humain avec une augmentation linéaire en cas d'augmentation de la concentration maternelle. Un rapport de 0,81 a été déterminé pour le rapport concentration veineuse ombilicale: concentration veineuse maternelle.

Des études cliniques contrôlées ont montré que le Sufentanil, administré pendant les contractions avec la bupivacaïne par voie épidurale à des dosages allant jusqu'à 30 µg, n'a aucun effet négatif sur la santé de la mère ni du nouveau-né. On devrait toutefois renoncer à une administration intra-veineuse de Sufentanil Labatec pendant les contractions (voir «Mise en garde et précautions»).

On ignore si le sufentanil passe dans le lait maternel. Sufentanil Labatec ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement à cause de son effet analgésique possible sur le nouveau-né.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

La conduite automobile ou l'utilisation d'une machine ne peut entrer en ligne de compte que lorsqu'un délai suffisant s'est écoulé depuis l'administration de Sufentanil Labatec.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés sous Sufentanil Labatec et Sufentanil Forte Labatec:

Voie intraveineuse :

Les effets indésirables sont similaires à ceux des autres opioïdes en i.v.:

Système immunitaire

Occasionnels: réactions allergiques.

Système nerveux

Fréquents: rigidité musculaire, mouvements myocloniques, vertiges.

Occasionnels: euphorie.

Troubles oculaires

Occasionnels: myosis.

Troubles cardiaques

Fréquents: hypotension transitoire, hypertension, tachycardie, bradycardie (des asystoles peuvent se produire si le patient a reçu une quantité trop faible d'anticholinergique).

Organes respiratoires

Occasionnels: dépression respiratoire, apnée.

Des cas rares de reprise post-opératoire d'une dépression respiratoire ont été observés (voir «Mises en garde et précautions»).

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: nausées et vomissements.

Autres

Le sufentanil peut provoquer une dépendance de type morphinique.

Voie péridurale :

Système nerveux

Très fréquents: sédation (12,6%).

Fréquents: somnolence.

Troubles vasculaires

Fréquents: syndrome de vena cava.

Organes respiratoires

L'incidence de la dépression respiratoire est dose-dépendante; elle varie entre 1 et 6%. L'administration simultanée d'adrénaline permet de réduire le risque et la gravité de la dépression respiratoire.

La dépression respiratoire peut être traitée par tout antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone, par exemple. Traiter la rigidité musculaire par des myorelaxants.

Peau

Très fréquents: prurit local (17%).

Fréquents: prurit généralisé.

Un résumé des annonces spontanées mondiales (compte-rendu exclusif des études cliniques) pour toutes les indications et les voies d'administrations pendant l'expérience post-marketing est à consulter ci-dessous. Les fréquences rapportées reflètent le nombre d'annonces spontanées, et non pas la véritable incidence ou fréquence, comme c'est le cas pour les données issues des études cliniques ou épidémiologiques.

En rapport avec l'administration de sufentanil, les effets indésirables suivants ont été le plus souvent rapportés: choc anaphylactique, hypotonie, apnée, dépression respiratoire, bradycardie et bronchospasme.

Effets indésirables issus des rapports post marketing pour toutes les indications et voies d'administrations de sufentanil:

Système immunitaire

Très rare: choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes, réactions anaphylactiques.

Système nerveux

Très rare: convulsions, coma, somnolence y compris sédation, vertiges.

Troubles oculaires

Très rare: myosis.

Troubles cardiaques

Très rare: bradycardie, arrêt cardiaque y compris asystolie, tachycardie, oedème pulmonaire.

Troubles vasculaires

Très rare: hypotonie, collapsus circulatoire y compris choc.

Organes respiratoires

Très rare: dépression respiratoire y compris dépression respiratoire répétée, apnée, arrêt respiratoire, bronchospasme, laryngospasme.

Troubles gastro-intestinaux

Très rare: nausées, vomissements.

Troubles cutanés

Très rare: prurit, érythème, rougeur cutanée (rash).

Troubles musculosquelettiques

Très rare: rigidité musculaire concernant aussi la musculature thoracique, contractions musculaires involontaires y compris spasmes, convulsions.

Surdosage

Symptômes

Le surdosage se manifeste par un renforcement des effets pharmacologiques du Sufentanil Labatec. Le tableau clinique se caractérise surtout par la dépression respiratoire, dont le degré dépend de la sensibilité individuelle et peut aller de la bradypnée à l'apnée.

Traitement

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, procéder à une oxygénation avec ventilation contrôlée. Administrer un antagoniste spécifique comme la naloxone et tenir compte du fait que la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste. Il peut donc être nécessaire d'administrer plusieurs doses successives de l'antagoniste.

Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, administrer un myorelaxant en i.v. pour faciliter la ventilation artificielle.

Surveiller étroitement le patient et penser à maintenir une température et un apport liquidien suffisants. Penser à une hypovolémie en cas d'hypotension sévère ou persistante; celle-ci sera corrigée par un remplissage vasculaire parentéral.

Propriétés/Effets

ATC-Code: N01AH03

Mécanisme d'action

Sufentanil Labatec est un analgésique narcotique très puissant (environ 10 fois plus puissant que le fentanyl), utilisé en injection péridurale et intraveineuse. Chez le rat, sa marge thérapeutique est élevée: le rapport DL_{50}/DE_{50} minimale est de 25 211 (fentanyl: 277; morphine: 69,5).

L'action du sufentanil administré en i.v. intervient rapidement. Il est vite éliminé en administration de courte durée et permet ainsi un réveil rapide. Le degré d'analgésie est dose-dépendant et dépend aussi de la durée d'administration. Il peut être ajusté au degré de douleur de l'intervention chirurgicale.

Comme tous les analgésiques opioïdes, le sufentanil peut provoquer une rigidité musculaire dépendante de la dose et de la vitesse d'administration. Les études ont montré que le sufentanil ne provoque pas de sécrétion manifeste d'histamine.

Tous les effets du sufentanil peuvent être supprimés par un antagoniste morphinique spécifique comme la naloxone.

En administration péridurale, Sufentanil Labatec est utilisé pour le traitement des douleurs post-opératoires et comme analgésique d'appoint. Il entraîne en l'espace de 5–10 min une rachianesthésie profonde et de durée moyenne (4–6 heures en général).

Pharmacocinétique

Distribution

En administration péridurale, le sufentanil atteint ses concentrations plasmatiques maximales dans les 10 min qui suivent l'injection; celles-ci sont 4–6 fois plus basses qu'après injection intraveineuse. L'absorption initiale est rapide, mais elle peut être réduite de 25–50% par l'administration d'adrénaline (50–75 µg). En cas d'administration prolongée, une accumulation systémique peut se produire.

Après injection i.v. de 5 µg/kg/PC, les taux plasmatiques sont de l'ordre de 28 ng/ml. Le sufentanil est largement distribué dans les tissus. En raison de sa forte lipophilie, il traverse rapidement la membrane cellulaire et pénètre la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution du compartiment central (V_c) est de 14,2 l. Le volume de distribution à l'équilibre (V_{dss}) est de 344 l.

Le sufentanil se lie fortement aux protéines plasmatiques (92,5%).

Une augmentation secondaire de la concentration plasmatique peut se produire par redistribution tissulaire.

Métabolisme

Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Le cytochrome P450 3A4 est le principal enzyme impliqué. Seul 0,2–3% de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée.

Elimination

Les prélèvements sanguins effectués sur une longue période après administration i.v. de sufentanil (250–1500 µg) donnent les résultats suivants:

Demi-vies séquentielles de la phase de redistribution ($t_{½\ \alpha}$): 2,3–4,5 min et 35–73 min. Comme le sufentanil est très lipophile, une

augmentation plasmatique secondaire peut survenir pendant la phase de réveil.

Moyenne de la demi-vie terminale ($t_{½\ \beta}$): 784 min (intervalle: 656–938 min).

Clairance: 917 ml/min.

En raison de la limite de détection, la demi-vie d'élimination a été significativement plus courte après une dose de 250 µg (240 min) qu'après une dose de 1500 µg.

Ce sont les demi-vies séquentielles de la phase de redistribution du sufentanil – et non pas sa demi-vie terminale – qui déterminent le déclin de son taux plasmatique depuis le taux thérapeutique jusqu'à la phase de réveil.

80% de la dose administrée sont excrétés sur 24 h.

La pharmacocinétique du sufentanil évolue linéairement avec la dose.

Données précliniques

Les effets précliniques n'ont été observés que lors d'expositions, celles-ci sont éloignées des doses maximales humaines et par conséquent ne sont pas très pertinentes pour l'utilisation clinique.

Le sufentanil a été étudié dans une série d'études non clinique de sécurité, y compris: toxicité après une administration unique en i.v. Bolus, perfusion i.v.; administration intra-artérielle et épidurale; toxicité après plusieurs doses jusqu'à un mois (chiens et cobayes) et jusqu'à six mois (rats), toxicité de la reproduction par administration i.v., tératogénicité et embryotoxicité.

La mutagénicité a été étudiée lors d'études *in vitro* et *in vivo*. Les données issues des études toxicologiques montrent que le sufentanil a une large marge de sécurité. Comme il fallait s'y attendre chez un analgésique narcotique, la cause de mort est la dépression respiratoire lors de la détermination de la DL_{50}, d'autres variations pathologiques spécifiques aux médicaments n'ont pas été observées. L'administration épidurale était bioéquivalente avec d'autres voies d'administration systémique comme les injections i.v. et s.c. La toxicité subchronique chez les rats et les chiens a montré, que la plupart des effets, qui ont été observés sous sufentanil, sont en rapport avec une analgésie journalière répétée et un mauvais état physique, ce qui est un résultat connu lors d'un surdosage en analgésiques narcotiques. Aucun organe ou tissus ne semble être concerné en premier. Les études de reproductions chez les rats et les lapins à des doses comprises entre 80 et 100 µg/kg/jour montrent, que le sufentanil n'est ni tératogène, ni anti-fertile primaire, ni embryotoxique ou foetotoxique.

L'effet embryolétal est qualifié comme un effet secondaire à la toxicité maternelle. Les études de mutagénicité ne donnent pas de renseignements quant à un effet mutagène.

Remarques particulières

Incompatibilités

Le médicament ne doit être mélangé qu'avec les préparations listées sous «Remarques concernant la manipulation».

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date mentionnée sur l'emballage après «EXP.».

La solution pour injections ne contient pas d'agents de conservation. Par conséquent, la solution est à utiliser immédiatement après ouverture. Jetez tout reste.

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15 – 25 °C), à l'abri de la lumière dans son emballage original et hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Au besoin, Sufentanil Labatec peut être mélangé aux solutions de perfusion suivantes: solution saline, solution de glucose, Ringer-lactate. La dilution pour injections ne contient pas d'agents de conservation. Une «in-use» stabilité physicochimique de 24 heures a été démontrée. Pour raisons microbiologiques, la solution doit être utilisée immédiatement après dilution.

Les dilutions sont compatibles avec les poches et flacons de perfusion en plastique.

Numéro d'autorisation
60133 (Swissmedic).

Présentation

Sufentanil Labatec, solution injectable à 50 µg – 10 mL : 5 ampoules à 10 mL [A].
Sufentanil Forte Labatec, solution injectable à 250 µg - 5 mL : 5, 10 ampoules à 5 mL [A].

Titulaire de l'autorisation
Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information
Janvier 2010.